(Aus der Universitäts-Kinderklinik Basel
[Direktor: Prof. Dr. E. Freudenberg].)

Das Verhalten der Pankreasenzyme bei Frühgeburten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Ruth Gschwind-Gass
von Riehen

1950

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von

Prof. E. Freudenberg

Tag der Promotion: 2. Dezember 1949

Sonderdruck aus «Annales Paediatrici», Vol. 175, Nr. 1/2

Geschichtliches.

Es liegen zahlreiche qualitative Arbeiten über den Enzymgehalt des Pankreas bei Säuglingen vor, allerdings meistens durch nur sehr kleines Untersuchungsmaterial belegt. So beobachtete *Kühne* schon 1867 die eiweißspaltende Fähigkeit des Pankreassekretes. *Langendorff* wies 1879 bei einem Foeten im 5. Foetalmonat Trypsinogen nach, bei andern gleich alten und älteren Foeten fand er es nicht. *Ibrahim* stellte 1909 bei einem 150 g (20 cm lang) schweren Foeten, also im 4. Foetalmonat, Trypsinogen fest, und bei etwa gleich alten Foeten fand er auch Enterokinase. *Zweifel* (1874), *Keene* und *Hever* (1929), *Klumpp* und *Neale* (1930) konnten Amylase nicht regelmäßig bei der Geburt nachweisen. *Pojutowskaja* sagte, daß der fermentative Index bei Frühgeburten viel geringer sei als bei Neugeborenen, und daß die Senkung desselben gleich nach der Geburt größer und der Ausgleich langsamer sei. *Freudenberg* sprach 1929 die Vermutung aus, daß auch die Pankreasamylasebildung eine werdende Funktion sei, gestützt auf die Beobachtung, daß junge Säuglinge eine vermehrte Bereitschaft zur Stärkeausscheidung im Stuhl zeigen. Er weist in seinem Buche «Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter» immer wieder auf die Entwicklung der Fermenterzeugung hin. Zahlreiche Autoren erkannten die Schwierigkeit der Fettresorption der Frühgeburten.

Erst 1948 erschien von *Brigitta Werner* eine quantitative Arbeit über die eiweißspaltende Fähigkeit von Magen- und Pankreasfermenten bei Frühgeburten und reifen Neugeborenen. Auf Grund von 41 histologisch und chemisch untersuchten Bauchspeicheldrüsen von Frühgeburten kam sie zum Resultat, daß die Produktion von eiweißspaltendem Ferment bei Frühgeburten zwischen 1000 und 2000 g nicht regelmäßig und nur in geringem

Maße nachweisbar ist. Bei reifen Säuglingen über 3000 g fand sie einen reichlichen Trypsingehalt und ein histologisches Bild des Pankreas, das in manchen Fällen dem der Erwachsenen sehr ähnlich ist.

Aufgabe vorliegender Arbeit ist eine quantitative Bestimmung der Pankreasfermente Lipase, Diastase und Trypsin bei Frühgeburten im Vergleich mit reifen Kindern.

Methodik.

a) Sammlung des Materials.

Es kamen insgesamt 56 Bauchspeicheldrüsen von Frühgeburten und reifen Kindern zur Untersuchung. Das Pankreas wurde jeweils bei der Sektion, die 4—20 Stunden post mortem erfolgte, herauspräpariert, soweit möglich von Fett und Bindegeweben befreit, zwischen Fließpapier getrocknet, gewogen und darauf in 1—2 cmm große Stückchen zerschnitten. Das auf diese Weise behandelte Pankreas wurde nun mit der doppelten Menge seines Gewichts 85%igen Glyzerins versetzt, im Mörser zerrieben, in Fläschchen abgefüllt, verschlossen und bei Zimmertemperatur 2 Monate stehengelassen. Nach 2 Monaten wurde dieser Glyzerinextrakt auf seinen Gehalt an Lipase, Diastase und Trypsin untersucht. Zu diesem Zwecke wurde der Pankreasextrakt durch Glaswolle filtriert und die jeweils zum einzelnen Versuch benötigte Portion auf das Doppelte mit destilliertem Wasser verdünnt.

b) Chemische Methodik.

1. *Lipasebestimmung.* Zur Lipasebestimmung benützten wir eine von *Freudenberg* beschriebene Methode:

In 2 Bechergläser werden je 5 ccm Kuhmilch + einige Tropfen Neutralrot gegeben. Mit n/10 NaOH titriert bis gerade zum Umschlag nach Gelb. In das eine der beiden Gläser kommt 1 ccm 1 : 2 mit H_2O dest. verdünnter Pankreasextrakt + 20 mg glycocholsaures Natrium, das andere Becherglas dient zur Kontrolle. In jedes Becherglas wird ein kleiner Thymolkrystall gegeben, um bakterielle Verunreinigungen zu verhüten. Die Gläser werden darauf mit einem Korkzapfen verschlossen in den Brutschrank gebracht und bei 38° zwei Stunden bebrütet. Nach 30 Minuten wird kontrolliert, und die frei gewordenen Fettsäuren werden mit n/10 NaOH zurücktitriert. Dies geschieht jede weitere ½ Stunde während im ganzen 2 Stunden. Die NaOH-Werte werden für jede ½ Stunde einzeln notiert und am Schluß zusammengezählt.

Infolge des sehr kleinen Volumens des Pankreas von jungen Frühgeburten hatten wir häufig so geringe Mengen von Pankreasextrakt zur Verfügung, daß wir in diesen Fällen mit Mengen von 0,2 ccm Pankreasextrakt und entsprechend 1 ccm Kuhmilch arbeiteten.

2. *Diastasebestimmung.* Zur Diastasebestimmung kam die Methode von *Wohlgemuth* zur Anwendung.

Mit dem nach oben beschriebener Art gewonnenen Pankreasextrakt wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt von einer Verdünnung von 1 : 2 bis 1 : 4096.

12 Reagensgläser werden numeriert. In jedes RG wird 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung pipettiert, darauf ins erste RG 1 ccm des 1 : 2 mit H_2O dest. verdünnten Pankreasextraktes, mischen und von der Mischung 1 ccm ins RG Nr. 2 usw. bis RG 12. Aus RG Nr. 12 1 ccm verwerfen. Darauf in jedes RG 1 ccm frisch zubereiteter 1%iger Stärkelösung. Nun werden alle RG verschlossen und in einem Becherglas in 38° warmem Wasser eine Stunde in den Brutschrank gestellt. Nach erfolgter Spaltung wird in jedes RG 1 Tropfen Jodlösung gegeben und mit H_2O angefüllt. Wo alle Stärke verdaut ist, entsteht rotbraune Färbung, unverdaute Stärke färbt sich blau. Das erste in der Reihe noch blau gefärbte RG bildet die Grenze und dient zur Berechnung. Um diese genauer zu gestalten, wurde eine zweite Verdünnungsreihe angelegt, welche die Zone zwischen vorletztem und letztem RG betraf, also etwa zwischen den Verdünnungen 1/64 und 1/128 die Stufen 1/80, 1/96 und 1/112. Auch hier mußten wir wegen Materialmangels einen Weg suchen, wo kleinere Mengen von Pankreasextrakt benötigt wurden. In diesen Fällen arbeiteten wir mit kleinen Gläschen von 7 mm Durchmesser und 7 cm Länge. Auf diese Weise konnten wir mit Mengen von 0,1 ccm NaCl, 0,1 ccm Pankreasextrakt und 0,1 ccm 1%iger Stärke die oben beschriebene Versuchsreihe herstellen. Kontrolluntersuchungen an älteren Kindern, wo mehr Pankreasextrakt zur Verfügung stand, ergaben die genau gleichen Resultate bei unserer «Mikromethode» wie bei der gewöhnlichen Wohlgemuth-Methode.

3. *Trypsinbestimmung:* Den Trypsingehalt unseres Pankreasextraktes bestimmten wir mittels der Reststickstoff-Differenz in einer 2%igen frisch bereiteten Caseinlösung vor und nach einstündiger Verdauung im Brutschrank bei 38°.

Die zum Versuch benützte Caseinlösung stellten wir folgendermaßen her: 2 g Casein + 0,5 g $NaHCO_3$ werden in ein 100-ccm-Meßgefäß abgewogen, mit 10 ccm n/10 NaOH versetzt, mit H_2O dest. bis etwa zur Hälfte des Volumens aufgefüllt, ein kleiner Thymolkristall in die Lösung gegeben und verschlossen einige Stunden in den Brutschrank gestellt, bis sich alles Casein aufgelöst hat. Darauf wird H_2O dest. zugefügt bis 100 ccm. In dieser Caseinlösung herrschte ein pH von 8,2.

Die frische, höchstens 48 Stunden alte 2%ige Caseinlösung wurde zur Trypsinbestimmung benützt.

In ein kleines Erlenmeyer-Kölbchen kamen 5 ccm 2%iges Casein + 1 ccm Pankreasextrakt 1 : 2 mit H_2O dest. verdünnt + 6 ccm 20%ige Trichloressigsäure. Dieses Gemisch wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen und darauf durch ein Papierfilter filtriert, bis das Filtrat klar war. Im Filtrat wurde danach noch der Methode von *Kjeldahl* der Reststickstoff bestimmt.

In ein zweites Erlenmeyer-Kölbchen wurden 5 ccm 2%ige Caseinlösung + 1 ccm Pankreasextrakt 1 : 2 mit H_2O dest. verdünnt gegeben. Das Kölbchen kam verschlossen eine Stunde in den Brutschrank bei 38°. Darauf wurde das Eiweiß wie oben mit 6 ccm 20%iger Trichloressigsäure gefällt, eine Stunde stehengelassen, durch ein Papierfilter filtriert, bis das Filtrat klar war, das Filtrat mit 2 ccm konz. H_2SO_4 und 1 ccm $CuSO_4$ verascht und der Reststickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die Reststickstoffdifferenz zwischen den beiden Versuchen gibt das Maß des Eiweißspaltungsvermögens des Trypsins des Pankreasextraktes an.

Besprechung der Methode.

Die Fehler bei unserer Methode, das Pankreas zu verarbeiten, liegen in erster Linie im ziemlich erheblich wechselnden Feuchtigkeitsgehalt des bei der Sektion gewonnenen Pankreas. Dieser Fehler kann durch das Trocknen zwischen Fließpapier vor der Wägung des Pankreas natürlich nicht eliminiert werden.

Eine zweite Fehlerquelle bildet das wechselnde Verhältnis zwischen Drüsen-, Fett- und Bindegewebe. Dieser Fehler kann auch bei der von anderen Autoren angewandten Methode, bei der aus dem Pankreas zuerst ein Trockenpulver hergestellt wird, nicht vermieden werden. Er ist schwerwiegender als der Fehler durch wechselnden Feuchtigkeitsgehalt. Einen extremen Fall in dieser Hinsicht stellt die Pankreasfibrose dar, bei welcher ein großer Gewichtsteil nicht mehr funktionsfähiges Drüsenparenchym, sondern Bindegewebe darstellt. Sofern — wie bei der weiter unten eingeführten Proteolysezahl — auf das Organgewicht zurückgegriffen wird, entsteht hier ein ganz fehlerhafter, d. h. zu hoher Wert.

Die Leukocyten, die ja die gleichen Fermente wie das Pankreas enthalten, spielen als Fehlerquelle keine Rolle wegen ihrer geringen Resistenz und kurzen Lebensdauer. Sie sind auch nur in minimaler Menge vorhanden. Enterokinase haben wir nicht zugefügt bei unseren Versuchen, da das Pankreas selbst Enterokinase enthält, deren Wirkung die Spontanaktivierung beim Aufbewahren des Pankreas post mortem erklärt.

Wir haben die Herstellung eines Trockenpulvers aus dem Pankreas vermieden, weil dabei die Fermente geschädigt werden.

Bezüglich der Deutung der Meßresultate bei der «Trypsinbestimmung» muß noch auf die Tatsache hingewiesen werden, daß das Pankreas Erepsin enthält. Da beim Abbau des Eiweißes durch Trypsin Peptide entstehen, so ist dem Erepsin Gelegenheit geboten, sich bei der Eiweißspaltung zu beteiligen. In Wirklichkeit schließen also unsere Resultate diese proteolytische Komponente ein. Da durchweg in gleicher Weise vorgegangen wurde, wird durch den erwähnten Umstand die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander nicht beeinträchtigt. Wir haben darauf verzichtet, dieser Tatsache der Beteiligung des Erepsins durch ein anderes Wort als «Trypsin» Ausdruck zu geben. Der nicht völligen Korrektheit der Bezeichnung sind wir uns bewußt.

Resultate.

Die nachfolgende Tabelle und die graphischen Darstellungen geben unsere Versuchsresultate wieder. Die angegebenen Werte beziehen sich jeweils auf 1 g Pankreas.

Frühgeburten	Lipase auf 1 g Pankreas berechnet	Diastase auf 1 g Pankreas berechnet	Trypsin auf 1 g Pankreas berechnet
1. 600 g, Frühgeburt, v. A. Verena, 2 Tage, † 12. 7. 48. Lebensschwäche. 0,68 Pankreas, 1,26 Glyzerin.	0 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	0 E.	25,3 mg
2. 800 g, Frühgeburt. 3 Tage, † 10. 10. 1948. Lebensschwäche. 0,79 Pankreas, 1,48 Glyzerin.	13,5	0	66,2 mg
3. 840 g, Frühgeburt. G. Therese, 2 Tage, † 24. 5. 48. Atelektase. 0,65 g Pankreas, 1,30 g Glyzerin.	4,8	12 E.	50,8 mg
4. 900 g, Frühgeburt. R. Irma, 5 Tage, † 11. 8. 48. Lebensschwäche, Atelektase. 0,78 Pankreas, 1,56 Glyzerin.	0	0	28,1 mg
5. 950 g, Frühgeburt. 5 Tage, † 25. 8. 48. Lebensschwäche, Atelektase. 0,51 Pankreas, 1,02 Glyzerin.	32,9	0	51,0 mg
6. 970 g, Sch. Brigitte, 24 Tage, † 15. 9. 1948. Enteritis. 0,67 Pankreas, 1,34 Glyzerin.	17,9	0	49,9 mg
7. 900 g, W., 6½ Std. † 29. 7. 48. Lebensschwäche. 0,72 Pankreas, 1,44 Glyzerin.	3,9	0	48,0 mg
8. 1080 g, B. Kurt, † 18. 5. 48. Hirnblutung, Lebensschwäche. 0,77 Pankreas, 1,54 Glyzerin.	27,0	239 E.	77,9 mg
9. 1160 g, M. Erika, 12 Std. † 25. 9. 48. Enteritis. 0,87 Pankreas, 1,74 Glyzerin.	35,6	0	63,6 mg
10. 1200 g, Frühgeb. † 12. 8. 48. Hirnblutung. 0,76 Pankreas, 1,52 Glyzerin.	0	0	23,3 mg
11. 1200 g, H., † 28. 5. 48. Hirnblutung. 0,93 Pankreas, 1,86 Glyzerin.	1,8	39 E.	44,7 mg
12. 1340 g, G., † 21. 9. 48. Lebensschwäche. 1,22 Pankreas, 2,44 Glyzerin.	29,9	0 E.	18,8 mg
13. 1400 g, 5 Wochen, † 10. 9. 48. Enteritis. 1,12 g Pankreas, 2 24 g Glyzerin.	10,5	0	17,8 mg

Frühgeburten	Lipase auf 1 g Pankreas berechnet	Diastase auf 1 g Pankreas berechnet	Trypsin auf 1 g Pankreas berechnet
14. 1500 g, Sch. Hans, † 12. 5. 48. Aspiration. Lebensschwäche. 0,78 Pankreas, 1,5 Glyzerin.	28,2	18 E.	59,6 mg
15. 1600 g, B., † 16. 7. 48. Aspiration, Hirnblutung. 2,04 Pankreas, 4,08 Glyzerin.	0	0	7,7 mg
16. 1700 g, St. Gaston, 36 Std., † 22. 3. 48. Pneumonie. 0,69 Pankreas, 1,38 Glyzerin.	4,8	18 E.	32,2 mg
17. 1760 g, L. Dorothea, † 17. 7. 48. Dystrophie, Lebensschwäche, Aspirat. 2,8 Pankreas, 5,6 Glyzerin.	1,3	0	37,4 mg
18. 1700 g, St. Vinzenz, 2 Tage, † 1. 6. 48. Aspirat., Hirnblutung. 1,63 Pankreas, 3,26 Glyzerin.	16,8	12 E.	44,9 mg
19. 1780 g, 2 Tage, † 14. 6. 48. Vit. cordis, Stauung. 3,05 Pankreas, 6,10 Glyzerin.	1,1	0	39,0 mg
20. 1860 g, L. Heidi, † 11. 5. 48, Aspirationspneumonie. 1,69 Pankreas, 3,4 Glyzerin.	26,4	0	5,1 mg
21. 1900 g, S. Ursula, 2 Tage, † 28. 7. 48. Atelektase, Hirnblutung (Zwillingsfrühgeburt). 2,0 Pankreas, 4,0 Glyzerin.	1,2	0	8,2 mg
22. 2000 g, M. Fréd., 9 Tage, † 30. 8. 48. Atrophie, Intoxikation. 2,9 Pankreas, 5,9 Glyzerin.	25,1	0	34,7 mg
23. 2000 g, H., † 13. 5. 48. Atelektase. 2,17 Pankreas, 4,3 Glyzerin.	5,4	0	51,6 mg
24. 2000 g, F. Therese, 12 Tage, † 7. 5. 48. Pneumonie. 1,38 Pankreas, 2,76 Glyzerin.	52,8	42 E.	72,6 mg
25. 2100 g, D. Agnes, 7 Std., † 31. 3. 48. Asphyxie. 0,93 Pankreas, 1,86 Glyzerin.	18,6	12 E.	24,6 mg
26. 2100 g, H. Heidi, 2 Tage, † 27. 3. 48. Aspiration. 3,25 Pankreas, 6,5 Glyzerin.	12,9	18 E.	40,9 mg
27. 2210 g, U. Nelly, † 21. 9. 48. Aspiration, 1,97 Pankreas, 3,94 Glyzerin.	17,9	0 E.	29,6 mg
28. 2200 g, Sch. Hans, 27 Tage, † 7. 8. 48 (Zwillingsfrühgeburt). Durchwanderungsperitonitis. 1,8 Pankreas, 3,6 Glyzerin.	2,4	0	29,4 mg

Frühgeburten	Lipase auf 1 g Pankreas berechnet	Diastase auf 1 g Pankreas berechnet	Trypsin auf 1 g Pankreas berechnet
29. 2540 g, H. Beat, 1 Tag, † 7. 6. 48. Aspiration, Hirnblutung. 2,92 Pankreas, 5,94 Glyzerin.	51,6	598 E.	47,4 mg
30. 2700 g, F. Maria, 10 Tage. † 14. 8. 48. Icterus gravis. 3,61 Pankreas, 7,22 Glyzerin.	57,4	191 E.	71,0 mg
31. 2700 g, Z. Ursula, † 19. 4. 48. Aspiration. 1,9 Pankreas, 3,8 Glyzerin.	34,8	0	81,5 mg
32. 2800 g, R. Doris, 22 Tage, † 10. 9. 48. Multiple Mißbildungen. 2,75 Pankreas, 5,5 Glyzerin.	10,8	24 E.	25,1 mg
33. 2800 g, H. Manfred, 1 Monat, † 29. 5. 48. Atrophie, Intoxikation. 2,18 Pankreas, 4,36 Glyzerin.	24,0	60 E.	48,2 mg
34. 2800 g, B. Veronika, 2 Monate. † 15. 3. 48. Plasmazelluläre Pneumonie. 4,0 Pankreas, 8,0 Glyzerin.	35,4	60 E.	62,3 mg
35. 3400 g, 3¼ Monate, † 3. 9. 48. Plasmazelluläre Pneumonie. 4,95 Pankreas, 9,9 Glyzerin.	53,8	1074 E.	86,1 mg
36. 6460 g, J. Rolf, 4 Monate, † 19. 3. 48. Geb.-Gew. 2230 g. Akute gelbe Leberatrophie. 7,8 Pankreas, 15,6 Glyzerin.	50,8	299 E.	47,7 mg
37. 3900 g, K. Hans, 8 Mon., † 15. 4. 48. Geb.-Gew. 2200 g. Intoxikation. 4,72 Pankreas, 9,44 Glyzerin.	68,2	8900 E.	67,7 mg
38. 2900 g, D. Erika, ca. 3 Monate, † 31. 5. 48. Plasmozelluläre Pneumonie, Status nach Kernicterus. 3,33 Pankreas, 6,66 Glyzerin (6 Wochen zu früh).	55,8	897 E.	65,3 mg
39. 3100 g, Sch., 12 Stunden, † 14. 7. 48. Aspiration. 2,48 Pankreas, 4,96 Glyzerin.	34,7	0 E.	67,7 mg
40. 3200 g, W. Sonja, 16 Tage, † 5. 6. 48. Nabelsepsis. 5,14 Pankreas, 10,28 Glyzerin.	9,0	48 E.	20,7 mg
41. 3400 g, R., 3 Tage, † 30. 8. 48. Eitrige Pleuritis. 3,49 Pankreas, 6,98 Glyzerin.	3,0	48 E.	17,6 mg
42. 3400 g, St. Georg, 4 Tage, † 20. 8. 48. Endocarditis. 3,59 Pankreas, 7,2 Glyzerin.	5,4	0	26,9 mg

Reife Kinder	Lipase auf 1 g Pankreas berechnet	Diastase auf 1 g Pankreas berechnet	Trypsin auf 1 g Pankreas berechnet
43. 3500 g, L. Z., 6 Wochen, † 17. 8. 48. Toxikose, Enteritis. 4,75 Pankreas, 9,50 Glyzerin.	34,7	48 E.	31,1 mg
44. 3500 g, D. Rob., 16 Tage, † 7. 10. 48. Herzinsuff. bei Vit. cordis. 6,85 Pankreas, 13,70 Glyzerin.	52,0	191 E.	74,4 mg
45. 3500 g, Sch. Rudolf, 4 Tage, † 12. 5. 48. Icterus gravis. 2,07 Pankreas, 4,14 Glyzerin.	33,5	18 E.	61,8 mg
46. 3550 g, Gr., Neonatus, † 11. 5. 48. Atelektase. 4,09 Pankreas, 8,18 Glyzerin.	46,2	179 E.	70,9 mg
47. 3600 g, Sc. Carlo, 2 Monate, † 7. 5. 48. Geb.-Gew. 3230 g. Bronchopneumonie. 4,75 Pankreas, 9,50 Glyzerin.	83,7	2990 E.	88,0 mg
48. 3650 g, G., 2 Monate, † 3. 6. 48. Pertussis, Pneumonie. 4,35 Pankreas, 8,7 Glyzerin.	39,3	84 E.	73,4 mg
49. 3850 g, K. G., 1 Tag, † 30. 4. 48. Vit. cordis. 2,62 Pankreas, 5,24 Glyzerin.	51,6	359 E.	76,3 mg
50. 3970 g, Sch. Elis., 1 Tag, † 16. 4. 48. Atelektase. 3,37 Pankreas, 6,74 Glyzerin.	22,5	60 E.	21,1 mg
51. 4200 g, M. Paul, Neonatus, † 29. 6. 48. Häm. Pneumonie. 4,59 Pankreas, 9,18 Glyzerin.	10,8	60 E.	49,4 mg
52. 4300 g, B. Els., 5 Monate, † 4. 6. 48. Geb.-Gew. 3100 g. Pankreasfibrose. 9,09 Pankreas eingelegt, 4,27 Pankreas, 8,54 Glyzerin.	3,5	60 E.	18,5 mg
53. 4400 g, S. Caesar, † 8. 3. 48. Intoxikation. 5,5 Pankreas, 11,0 Glyzerin.	52,6	598 E.	63,9 mg
54. 8900 g, Sch. Jacqueline, 14 Monate, † 24. 4. 48. Enteritis, Intoxikation. 19,45 Pankreas, 38,9 Glyzerin.	35,9	1495 E.	47,2 mg
55. 12 600 g, M. Ruth, 12 Monate. † 27. 4. 48. Hydrocephalus. 10,65 Pankreas, 21,3 Glyzerin.	65,2	1794 E.	61,7 mg
56. 35,2 kg, 12j., L. Orlando, † 21. 4. 48. Encephalitis. 52,69 Pankreas, 105,4 Glyzerin.	36,0	17 940 E.	66,3 mg

Besprechung der Resultate.

Unsere Resultate bestätigen im ganzen die von früheren Autoren beschriebenen Beobachtungen.

Lipase:

1. *Frühgeburten von 600 g bis 2000 g.* Lipase konnte in einzelnen Fällen (4 von 38) nicht nachgewiesen werden. Dort, wo Lipase vorhanden ist, erreicht sie bedeutend geringere Werte als bei älteren Frühgeburten und reifen Kindern. ⅔ der Werte bleiben unter ¼ des bei einem Kinde von 3600 g gefundenen Maximalwertes, ungefähr die Hälfte sogar unter ⅛.

2. *Frühgeburten über 2000 g.* Es konnte immer Lipase nachgewiesen werden, allerdings 3mal nur in sehr geringer Menge.

3. Vier zur Untersuchung gelangte Fälle von Frühgeburten, die zwischen 3 und 8 Monaten gelebt haben, zeigen durchwegs hohe Lipasewerte. Dieses Material ist natürlich zu klein, um als Grundlage einer definitiven Aussage zu dienen.

4. *Reife Kinder.* Es kann überall Lipase nachgewiesen werden; in den ersten Lebenstagen sind die Werte im allgemeinen niedrig. In einem Fall von Pankreasfibrose (5 Monate alt) wird ein sehr geringer Lipasewert gefunden.

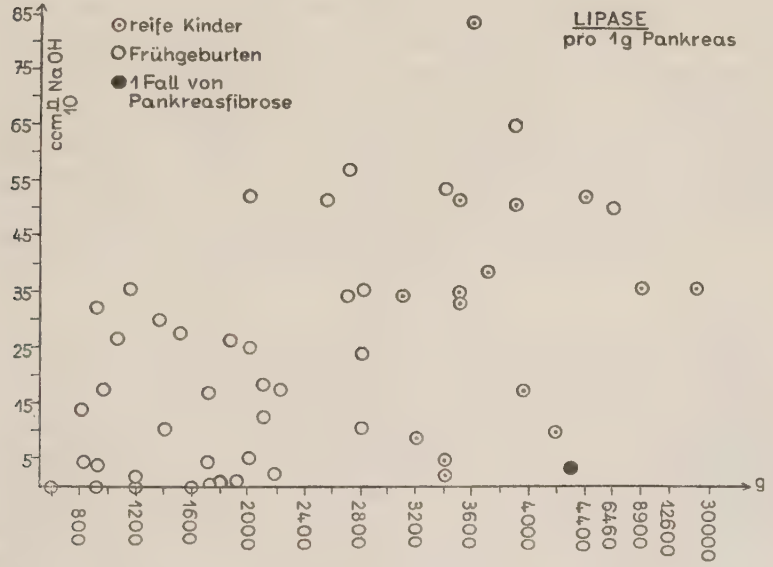

Abb. 1.

DIASTASE
pro 1g Pankreas
Wohlgemuth - Einheiten
⊙ reife Kinder
○ Frühgeburten
● 1 Fall von Pankreasfibrose
g
30000
12600
8900
6400
4400
4200
4000
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
18000
17000
9000
8000
3000
2900
1900
1700
1500
1300
1100
900
700
500
300
100

Abb. 2.

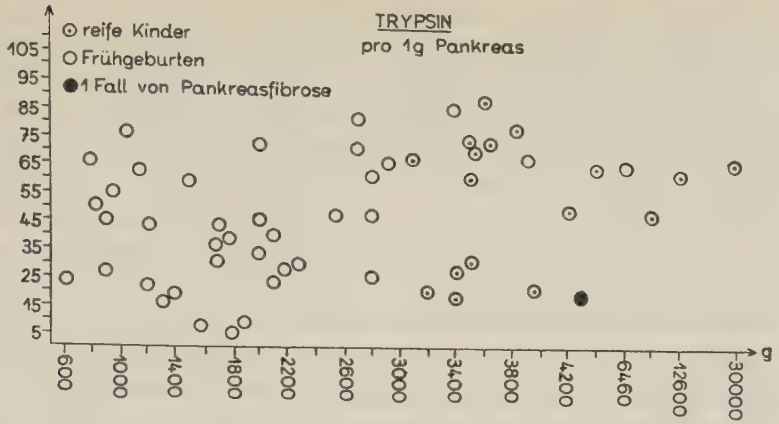

Abb. 3.

Diastase.

1. *Frühgeburten von 600 g bis 2000 g:* Von 24 untersuchten Fällen kann nur in 7 Fällen Diastase nachgewiesen werden, und da mit nur einer Ausnahme in ganz geringen Quantitäten.

2. *Über 2000 g:* Tendenz zur Zunahme der Diastasewerte. Immer noch Fälle (4), wo keine Diastase gefunden wird. Unter 3000 g Gewicht haben 6 von 8 Kindern Werte unter 100 E.

3. Vier Frühgeburten zwischen 3 und 8 Monaten Lebensdauer zeigen dagegen relativ hohe Diastasewerte.

4. *Reife Kinder:* In 2 Fällen von jungen Säuglingen mit einer Lebensdauer von 12 Stunden bzw. 4 Tagen kann keine Diastase nachgewiesen werden. Die Werte bleiben lange klein. Die Entwicklung der stärkespaltenden Fermente scheint spät einzusetzen und langsam vor sich zu gehen. In einem Fall von Pankreasfibrose wird ein sehr niedriger Diastasewert gefunden.

Trypsin.

Es konnte in allen Fällen Trypsin nachgewiesen werden, entsprechend dem kleinen Gewicht des Pankreas von kleinen Frühgeburten ist die absolute Menge in diesen Fällen gering. Die Streuung der Werte ist beträchtlich. Rund ⅓ der Frühgeburten unter 2000 g (8 von 23) bleiben unter 30% des Umsatzes eines 3600 g schweren reifen Kindes, das den Maximalwert erreicht. Hierbei ist zu bedenken, daß diese geringe Leistungsfähigkeit sich auf ein sehr kleines Organ bezieht, das in manchen Fällen nur

annähernd ¼ bis 1/5 des Gewichtes des Pankreas eines reifen Kindes besitzt. Hieraus ist zu erkennen, daß die Frage der Eiweißverdauung durch das Pankreas für manche Frühgeburten kritisch werden kann. Eine beträchtliche Anzahl Unreifer zeigt dagegen ein relativ günstiges Verhalten im Vergleich zu reifen Kindern. Die Zunahme der Verdauungswerte mit dem Gewicht ist nicht so auffällig wie bei Diastase und Lipase. In einem Fall von Pankreasfibrose bei einem reifen 5 Monate alten Säugling ist der Trypsinwert sehr niedrig.

Um den Gesichtspunkt des Wachstums der Drüse neben dem in der Enzymaktivität ausgedrückten funktionellen Zustand herauszuheben, haben wir das Produkt von Organgewicht und Aktivität gebildet. Man muß sich klar sein, daß ein solches Vorgehen keine so gleichmäßigen Ergebnisse liefern kann wie etwa ein Tierversuch. Wir haben im Frühgeburtenmaterial die letale Auslese durch Unreife, die besonders bei den niedrigen Gewichten eine überragende Rolle spielt. Hier herrscht die «Frühsterblichkeit». Bei den höheren Gewichtsklassen handelt es sich aber vielfach um erkrankt gewesene Frühgeburten, bei denen neben dem Entwicklungsgrad der Drüse die Krankheit während der mehr oder minder langen Lebensdauer eine Rolle spielen kann. Dieser Faktor kann nicht ohne Bedeutung sein. Wir sehen in ihm die Ursache der groben Schwankungen zwischen den Einzelwerten der Klassen von 1500—2500.

Pankreasgewicht × Enzymaktivität (Proteolyse).

A. Bei Frühgeburten.

(I = Intoxikation, P = Pankreasfibrose).

Gewichte von	600—999 g	1000—1499 g	1500—1999 g	2000—2499 g	< 2500 g
	17,2	60,0	46,5	100,6 I	138,4
	52,3	55,3	15,7	112,0	256,3
	33,0	17,7	22,2	102,2	154,9
	21,9	41,6	104,7	22,9	69,0
	26,0	22,8	73,2	132,9	105,1 I
	33,4	19,9	119,0	55,3	249,2
	34,5		8,6	52,9	426,2
			16,4		372,1
					319,5 I
					217,5
Mittelwert	31,18±4,3	36,21±7,6	50,79±12,8	82,68±14,9	230,82±37,3

B. Bei reifen Kindern.

Gewichte von	3000—3499 g	3500—3999 g	4000—4499 g	9000—12000 g	35 kg
	168,0	147,7	226,7	918,0	3494,0
	106,4	509,6	(79,0 P)	657,0	
	61,2	127,9	351,5 I		
	96,6	290,0			
		418,0			
		319,3			
		199,8			
		71,1			
Mittelwert	108,05	260,42±53,9	289,1	875,5	

Wenn man sich fragt, welche Bedeutung den obigen Zahlenreihen und dem Anstieg der Mittelwerte der Proteolysezahlen zukommt, so macht dies am besten ein Beispiel klar. Wenn ein Kind von 1000 g und einer Proteolysezahl von 33 voll ernährt werden soll, so bedarf es 150 g Frauenmilch im Tage. Ein Kind von 3700 g und einer Proteolysezahl von 260 benötigt etwa 530 g. Die zu verdauenden Eiweißmengen verhalten sich wie 2,25 : 7,95 oder 1 : 3,5. Dagegen verhalten sich die Proteolysezahlen wie 1 : 7,9, d. h. die Beanspruchung der Verdauungsleistung seitens des Pankreas ist beim reifen Kinde bedeutend geringer. Mit achtfacher Leistungsfähigkeit hat es nur 3½mal soviel zu verdauen. Bei zunehmender Unreife sinkt die Leistungsmöglichkeit des Pankreas erheblich stärker als der Nahrungsbedarf.

Sofern man aus dem etwas spärlichen Zahlenmaterial bei den als Kontrollen dienenden reifen Kindern überhaupt Schlüsse ziehen darf, so ersieht man, daß sowohl der funktionelle Zustand wie das Wachstum von Bedeutung sind. Die älteren Frühgeburten (< 2500 g) haben eine bessere Proteolysezahl als reife Neugeborene, deren Drüse eben funktionell noch rückständig ist. Die Tatsache andererseits, daß der relative Anstieg des Proteolysevermögens (pro 1 g Substanz) viel weniger deutlich mit dem Gewicht der Kinder steigt als Lipase und namentlich Diastase, unterstreicht die Bedeutung der Massenvermehrung des Pankreas.

Unsere Befunde sprechen durchaus zugunsten der Ergänzung der Ernährung der niedrigen Gewichtsklassen bei Frühgeburt mittels Aminosäuren und nicht mittels Eiweiß. Nur so geschieht eine wertvolle Mehrzufuhr ohne jede funktionelle Belastung. Daß diese im übrigen häufig gut ertragen wird, soll nicht bestritten werden. Auch unsere Erfahrungen bestätigen das.

Es sei noch auf das Verhalten des Enzymbestandes bei den 6 Intoxikationen, die untersucht wurden, kurz verwiesen. Es handelt sich um 3 Frühgeburten und um 3 Reifgeborene. Eine besondere Schädigung der Pankreasenzyme ist nicht zu erkennen. Sofern die Diastasewerte niedrig sind, entspricht dies dem Alter. Bei den Intoxikationen älterer Säuglinge ist keine Einbuße zu erkennen. Lipase und Trypsin verhalten sich durchweg normal. Aus diesen Feststellungen darf freilich nicht gefolgert werden, daß auch die Abgabe der Enzyme und deren Wirkungsbedingungen im Darm bei Intoxikation ungestört vor sich gehen.

Klinische Folgerungen.

Bei der Durchsicht der vorliegenden Resultate fällt auf, daß Frühgeburten gegenüber den reifen Kindern in bezug auf ihren Fermentreichtum benachteiligt sind. Es ist daher evident, daß die Auswahl der Nahrung ganz besondere Sorgfalt erfordert. Die große Streuungsbreite der Trypsinwerte zeigt, daß das Eiweißverdauungsvermögen nicht nach einem Schema beurteilt werden kann. Neben sehr dürftigen Werten, die noch schlechter sind als bei Pankreasfibrose, kommen recht gute Werte auch vor. Bei der Lipase dagegen ist die Senkung der Werte gegenüber reifen Kindern in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle offensichtlich.

Betrachtet man einerseits die Resultate der vorliegenden Arbeit und ruft man sich andererseits einige Daten aus Untersuchungen über Frauenmilch ins Gedächtnis, welche ergeben, daß nur Frauenmilch Lipase und Amylase enthält, so wird man bei der Wahl der Nahrung für die Aufzucht von Frühgeburten wohl nicht zögern und wo immer möglich rohe Frauenmilch wählen.

Tabellarisch zusammengefaßt, ergibt sich folgendes:

	Gewicht beim Tode	Zahl der Fälle	Lipase	Diastase	Trypsin
Frühgeborene Kinder	500— 1000	7	0—33	0— 12	25—66
	1001— 2000	17	0—53	0— 239	5—73
	2001— 3000	10	2—57	0— 598	24—81
	3001— 6500	4	51—68	299—1074	48—86
Reife Kinder	3000— 4000	12	3—84	0—2990	18—88
	4000—12600	5	4—65	60—1794	19—64
Pankreasfibrose (5 Mon.)		1	3,5	60	18,5

Zusammenfassung.

56 Bauchspeicheldrüsen, von welchen 38 von Frühgeburten und 18 von reifen Kindern stammten, wurden auf ihren Gehalt an Lipase, Diastase und Trypsin quantitativ untersucht. Die Untersuchungen ergaben, daß sowohl Lipase als auch Diastase bei jungen Frühgeburten häufig nicht nachgewiesen werden können, und daß die Werte bei Frühgeburten sowie bei ganz jungen reifen Säuglingen sehr gering sind. Trypsin konnte in allen Fällen nachgewiesen werden, bei jungen Frühgeburten allerdings meistens in geringer Menge.

Zur Charakterisierung des Proteolysevermögens wurde das Produkt aus Enzymaktivität und Drüsengewicht der verschiedenen Gewichtsklassen verglichen. Das Produkt wird Proteolysezahl genannt. Sie sinkt mit zunehmender Unreife, und zwar erheblich mehr als der Eiweißbedarf. Das Verhalten begründet gut die Anreicherung der Frauenmilch mit Aminosäuren für die Aufzucht sehr kleiner Frühgeburten.

Ein Fall von Pankreasfibrose eines reifen, 5 Monate alten Säuglings wies einen sehr kleinen Gehalt aller drei Fermente der Drüse auf. Bei Intoxikationen bestanden keine Abweichungen im Enzymbestand des Organs.

Summary.

In 56 pancreas glands which came from 38 premature and from 18 mature babies the quantitative contents of lipase, diastase and trypsin were examined. The investigation showed that the presence of lipase and diastase could frequently not be demonstrated in young premature babies and that the values in premature babies and in very young mature babies are very low in any case. Trypsin could be found in every case, but in the young premature ones mostly in very small amounts.

In order to characterise the proteolytic power we compared the product of encyme activity and weight of the glands in the different weight classes. The product is called proteolytic number. This decreases with increasing immaturity, and considerably more than the protein requirements. This behaviour supports the practical experience gained when adding amino acids to breast milk for the raising of very small premature babies.

A case of fibrocystic disease of the pancreas in a full-time baby of 5 months showed a very small content of all three ferments. No

deviations in the encyme content of the organ were found in intoxications.

Résumé.

Le dosage quantitatif de la lipase, de l'amylase et de la trypsine a été entrepris pour 56 pancréas, dont 38 provenaient de prématurés et 18 d'enfants à terme. Ces examens ont montré l'absence de lipase et d'amylase chez un grand nombre de prématurés jeunes, un taux très faible chez les prématurés, et les nourrissons à terme très jeunes. La trypsine put être mise en évidence dans tous les cas, à vrai dire en quantités faibles chez la plupart des prématurés jeunes.

Pour caractériser le pouvoir protéolytique, une étude comparative selon l'âge a été faite pour l'indice protéolytique (produit de l'activité fermentaire par le poids de la glande). L'indice est d'autant plus bas que la prématuration est plus importante, et diminue sensiblement plus que les besoins en albumine. Cela justifie l'enrichissement du lait de femme par des acides aminés pour l'élevage des prématurés très petits.

Dans un cas de fibrose du pancréas chez un enfant à terme âgé de cinq mois, le taux des trois diastases a été minime. Pour les toxicoses, il n'a pas été constaté d'écarts dans ce taux.

Literatur.

Bespaloff, M.: Essai d'Etude de la Digestion des Farineux chez le nourrisson au moyen de l'iode. Paris 1932. — *Davidson, H.,* und *A. Hymanson:* Zschr. f. Kinderheilk. *35,* 10 (1923). — *Demuth:* Erg. inn. Med. u. Kinderheilk. *29,* 90 (1926). — *Freudenberg:* Zschr. f. Kinderheilk. *43,* 437 (1927); Zschr. f. Kinderheilk. *46,* 170 (1928); Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter. Verlag Springer 1929. — *Gordon:* Am. J. of Dis. of Ch. *73,* 713 (1947). — *Gordon, Levine* und *Namara:* Am. J. of Dis. of Ch. *73,* 442 (1947). — *Haas:* Annales paed. *171,* 103 (1948). — *Ibrahim:* Biochem. Zschr. *22,* 24 (1907). — *Keene* und *Hewer:* Lancet *216,* 768 (1929). — *Klumpp, Neale:* Am. J. of Dis. of Ch. *40,* 1215 (1930). — *Langendorff:* Arch. f. Anat. u. Physiol. *3,* 95 (1879). — *Masslow:* Zschr. f. Kinderheilk. *43,* 604 (1927). — *Mengert:* Zschr. f. Kinderheilk. *33,* 85 (1922). — *Myrbäck* und *Baumann:* Die Methoden der Fermentforschung *3,* 2073 (Leipzig 1941). — *Naumann:* Zschr. f. Kinderheilk. *53,* 1 (1932). — *Schmidt:* Biochem. Zschr. *63,* 287 (1914). — *Schürer:* Annales paed. *167,* 320 (1946). — *Werner, B.:* Acta paed. *35,* 6 (1948). — *Zweifel:* Untersuchungen über den Verdauungsapparat der Neugeborenen, Berlin 1874.